

10/523008

JP03/13134

10 Rec'd PCT/PTO 01 FEB 2005

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

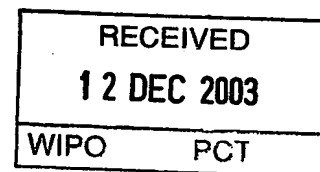
21.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年10月15日

出願番号  
Application Number: 特願2002-299896  
[ST, 10/C]: [JP2002-299896]



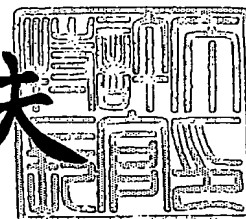
出願人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3092795

【書類名】 特許願

【整理番号】 72002JP

【提出日】 平成14年10月15日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D233/54

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町大松 8 7 8 - 6

    【氏名】 後藤 文孝

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町榎瀬 5 1 1 - 1   ガーデンハウス T  
                            A D A - B - 2 0 1

    【氏名】 武村 憲昭

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本 8 0 - 2   シャンドル  
                            フルール C - 2 1 1

    【氏名】 大谷 直明

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町徳命字元村 1 4 6 - 1 1   第一愛日  
                            ハイツ 6 0 7

    【氏名】 長谷川 武司

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県徳島市城東町 1 丁目 2 - 3 5

    【氏名】 壺内 英継

【特許出願人】

    【識別番号】 000206956

    【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

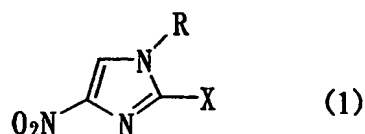
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物及び4-ニトロイミダゾール化合物の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

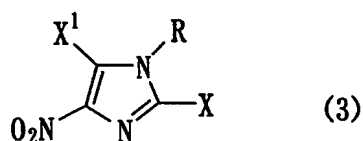
【化 1】



[式中、R は、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。X は、ハロゲン原子を示す。]  
で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩。

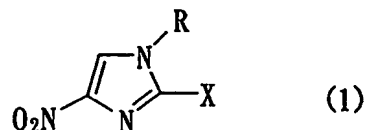
【請求項 2】 一般式

【化 2】



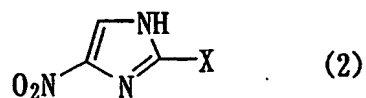
[式中、R 及び X は、前記に同じ。X<sup>1</sup> は、ハロゲン原子を示す。]  
で表される 4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式

【化 3】



[式中、R 及び X は前記に同じ。]  
で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱 R 基化することの特徴とする一般式

【化 4】

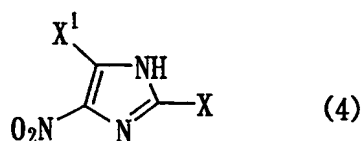


[式中、Xは前記に同じ。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

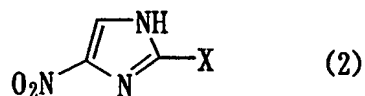
【請求項 3】 一般式

【化 5】

[式中、X及び $\text{X}^1$ は、前記に同じ。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式

【化 6】



[式中、Xは前記に同じ。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物及び 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法に関する。

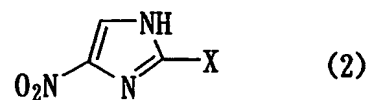
【0002】

【従来の技術】

一般式 (2)

【0003】

【化7】



【0004】

〔式中、Xは、ハロゲン原子を示す。〕

で表される4-ニトロイミダゾール化合物及びその塩は、種々の医薬、農薬等の合成中間体として有用な化合物である。

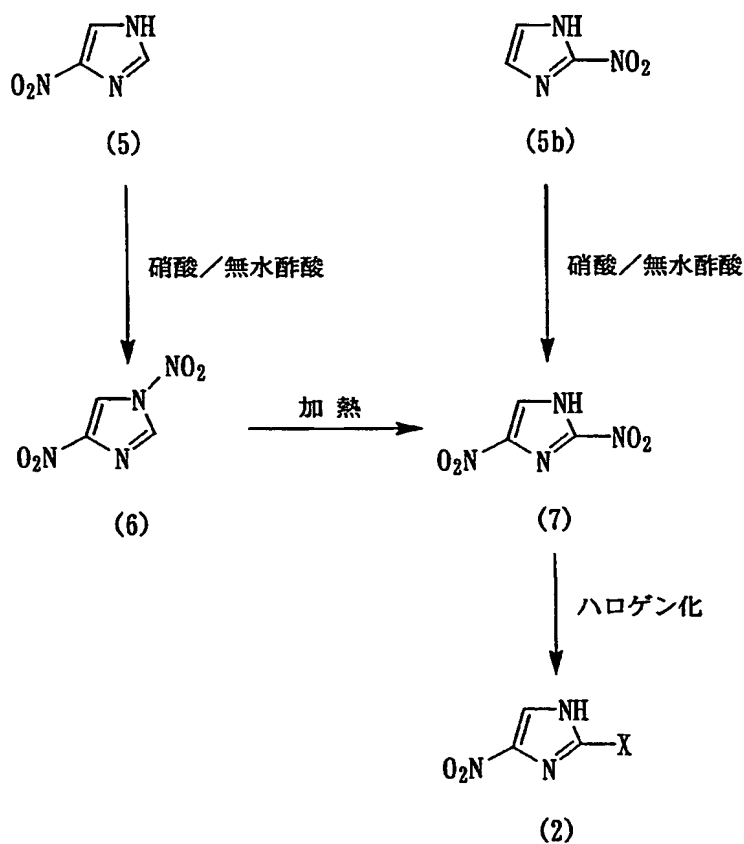
【0005】

従来、一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物の製造法としては、例えば、下記反応式-1及び反応式-2に示す方法が知られている(非特許文献1参照)。

【0006】

## 【化 8】

反応式-1



【0007】

## 【化 9】

反応式-2



【0008】

[式中、Xは、前記に同じ。]

しかしながら、これらの方法には、種々の欠点があり、工業的製造方法として不適である。

【0009】



例えば、反応式-1に示す方法では、反応中間体である化合物(6)及び化合物(7)が、化学的に不安定な化合物であり、落下、摩擦等の衝撃により爆発する危険がある。また、この方法では、化合物(6)を加熱して化合物(7)に導く反応(130℃付近)において化合物(6)のTNR温度(Temperature of No Return: 化学プロセス内の装置で安全に取り扱うことができる最大温度60～70℃付近)を超えていること等から、目的化合物を工業的に大量生産するには、非常な危険が伴っていた。

#### 【0010】

反応式-2に示す方法は、化合物(8)をニトロ化する反応であるが、このニトロ化では、化合物(2)が低収率で得られるに過ぎず、工業的に不利である。

#### 【0011】

##### 【非特許文献1】

スウインスキーら、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第56巻、第1261-1272頁(1982年) (Jerzy SUWINSKI, Ewa SALWINSKA, Jan WATRAS and Maria WIDEL, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982))

#### 【0012】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、爆発等の危険の少ないより安全な方法で、高収率、高純度で一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を製造する方法を提供することを課題とする。

#### 【0013】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造方法について鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(3)で表される4-ニトロイミダゾール化合物又は下記一般式(4)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を中間体として用いることより、上記課題を解決できることを見い出した。

#### 【0014】

即ち、本発明者らの研究によれば、下記一般式(3)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、得られる下記一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱R基化することにより、又は下記一般式(4)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元することにより、一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を、爆発等の危険の少ないより安全な方法で、しかも高収率、高純度で製造できることを見出した。

【0015】

本発明者らは、また、この方法の途中で生成する一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物が、文献未記載の新規化合物であることをも見出した。

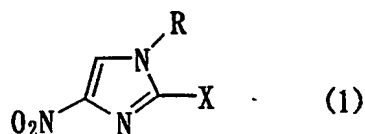
【0016】

本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、一般式

【0017】

【化10】



【0018】

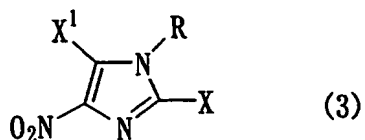
[式中、Rは、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。Xは、ハロゲン原子を示す。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩である。

2. 本発明は、一般式

【0019】

【化11】



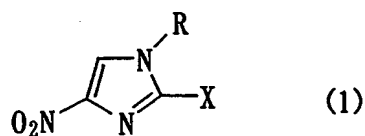
【0020】

[式中、R及びXは、前記に同じ。X<sup>1</sup>は、ハロゲン原子を示す。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式

【0021】

【化12】



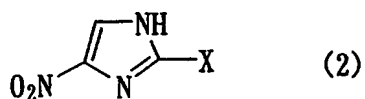
【0022】

[式中、R及びXは前記に同じ。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱R基化することの特徴とする一般式

【0023】

【化13】



【0024】

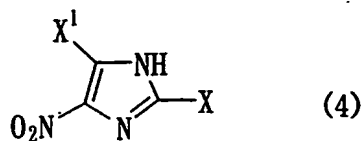
[式中、Xは前記に同じ。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

3. 本発明は、一般式

【0025】

【化 14】



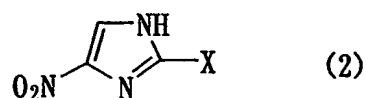
【0026】

[式中、X及びX<sup>1</sup>は、前記に同じ。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式

【0027】

【化 15】



【0028】

[式中、Xは前記に同じ。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

【0029】

【発明の実施の形態】

本発明の一般式(1)の1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は文献未記載の新規化合物である。

【0030】

本発明の一般式(1)の1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、医薬、農薬の合成中間体として有用な一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物を製造するための中間体として有用である。

【0031】

上記一般式(1)において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0032】

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子を例示で

きる。

### 【0033】

低級アルコキシ基置換低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、1-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-イソプロポキシペンチル、6-(n-プロポキシ)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシプロピル、2-(n-ペンチルオキシ)エチル、n-ヘキシルオキシメチル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

### 【0034】

フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基としては、例えば、ベンジルオキシメチル、(2-フェニルエトキシ)メチル、(1-フェニルエトキシ)メチル、3-(3-フェニルプロポキシ)プロピル、4-(4-フェニルブトキシ)ブチル、5-(5-フェニルペンチルオキシ)ペンチル、6-(6-フェニルヘキシルオキシ)ヘキシル、1, 1-ジメチル-(2-フェニルエトキシ)エチル、2-メチル-3-(3-フェニルプロポキシ)プロピル、2-ベンジルオキシエチル、1-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、4-ベンジルオキシブチル、5-ベンジルオキシペンチル、6-ベンジルオキシヘキシル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシ基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

### 【0035】

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルメチル、1-フェニルメチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、4-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、2-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2-(4-エトキシフェニル)エチル、1-(3-プロポキシフェニル)

エチル、3-(2-ブトキシフェニル)プロピル、4-(4-ペンチルオキシフェニル)ブチル、5-(4-ヘキシルオキシフェニル)ペンチル、6-(2,4-ジエトキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)エチル、2-メチル-3-(2-メトキシ-6-プロポキシフェニル)プロピル基等のフェニル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

**【0036】**

本発明の一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物の製造法について、以下に説明する。

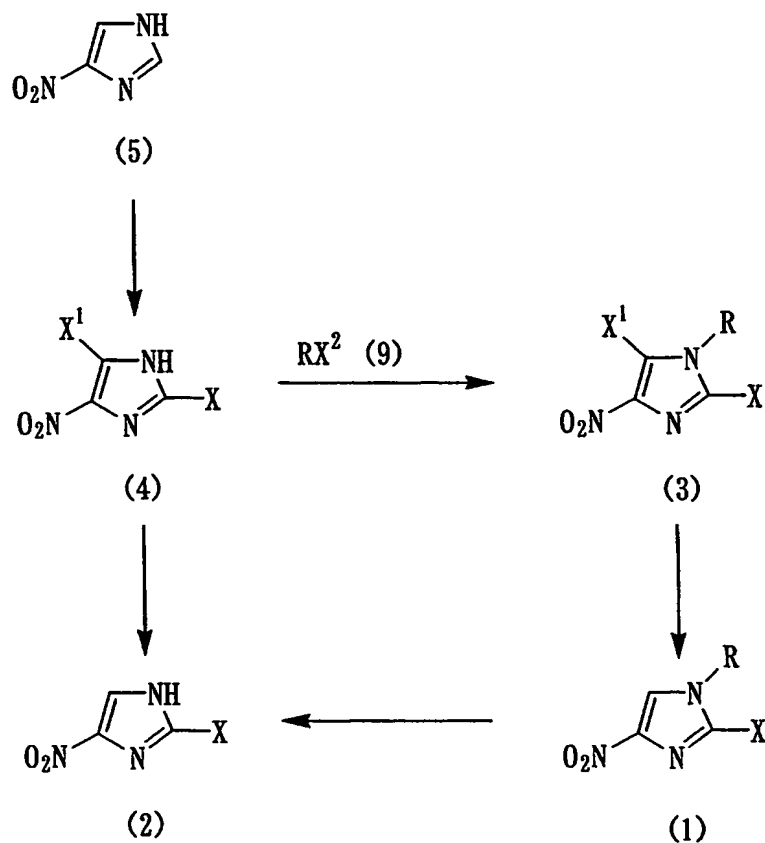
**【0037】**

一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式-3に示す方法により製造される。

**【0038】**

## 【化 16】

## 反応式-3



## 【0039】

[式中、R、X及びX<sup>1</sup>は前記に同じ。X<sup>2</sup>は、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。]

ここで、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。これらのうちメトキシ基が特に好ましい。

## 【0040】

上記反応式-3において、化合物(5)を化合物(4)に導く反応は、適当な溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行うことができる。

## 【0041】

使用されるハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素等のハロゲン分子、塩化沃素、スルフリルクロリド、臭化第二銅等の銅化合物、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のN-ハロゲン化コハク酸イミド等を例示できる。かかるハロゲン化剤は、化合物(5)に対して、通常等モル～10倍モル、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。

#### 【0042】

溶媒としては、例えば、水、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等を例示できる。

#### 【0043】

該反応には、反応系内に水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基を添加するのがよい。

#### 【0044】

該反応は、通常0～150℃付近、好ましくは0～100℃付近にて行われ、通常1～10時間にて終了する。

#### 【0045】

化合物(4)と化合物(9)との反応において、 $X^2$ がハロゲン原子を示す場合は、一般に適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。

#### 【0046】

用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、2,4,6-コルイジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。



## 【0047】

塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類等の無機塩基、ピリジン、2, 4, 6-コルイジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0.] ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を挙げることができる。

## 【0048】

塩基性化合物の使用量は、化合物 (4) 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 モル程度とするのがよい。

## 【0049】

化合物 (9) の使用量は、化合物 (4) 1 モルに対して、通常少なくとも等モル程度、好ましくは 1 ~ 3 モル程度とするのがよい。

## 【0050】

該反応は、通常 -50 ~ 150℃ 程度、好ましくは -50 ~ 100℃ 程度にて行われる。反応時間は、通常 1 ~ 10 時間程度である。

## 【0051】

化合物 (4) と化合物 (9) との反応において、X<sup>2</sup> が低級アルコキシ基を示す場合は、上記の反応条件において、塩基性化合物に変えてカンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の酸を用いるのがよい。

## 【0052】

酸の使用量は、化合物 (4) 1 モルに対して、通常触媒量、好ましくは 0. 01 ~ 0. 2 モル程度とするのがよい。

## 【0053】

化合物 (3) を化合物 (1) に導く反応及び化合物 (4) を化合物 (2) に導く反応は、いずれも適当な溶媒中、還元剤の存在下に行われる。

## 【0054】

使用される還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム等の金属亜硫酸物、水素化硼素テトラメチルアンモニウム、水素化硼素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム、水素化シアノ硼素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム等の水素化硼素テトラ低級アルキルアンモニウム類、シアニ化水素化硼素ナトリウム、シアニ化水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン等の水素化還元剤等を例示できる。

## 【0055】

使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジグリム、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミドやこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0056】

尚、還元剤としてジボラン等を用いた場合は、無水の溶媒を用いるのがよい。

## 【0057】

還元剤の使用量は、化合物(3)又は(4)1モルに対して、通常は少なくとも等モル量、好ましくは1~10モル程度がよい。

## 【0058】

該反応は、通常0~150℃付近、好ましくは0~120℃付近にて行われ、一般に1~30時間程度にて終了する。

## 【0059】

本還元反応では、イミダゾール環の5位が選択的に脱ハロゲン化され所望の一般式(1)又は(2)の化合物を得ることができる。これは、本発明者らが初めて見つけた事実である。

## 【0060】

化合物(1)を化合物(2)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物又は酸の存在下に行われる。

## 【0061】

用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、蟻酸等の脂肪酸類又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0062】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を例示できる。

#### 【0063】

酸としては、公知のものを広く使用でき、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等を挙げることができる。

#### 【0064】

該反応は、通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃程度にて好適に進行し、一般に1～30時間程度で終了する。

#### 【0065】

該反応で酸を使用する場合には、反応系内にアニソール等を添加してもよい。

#### 【0066】

本発明の化合物(1)中、塩基性基を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マロン酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。

#### 【0067】

上記反応式-3に示される方法により得られる各々の目的化合物は、通常分離手段により反応系内により分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー

一、プレパラティヴ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

【0068】

【発明の効果】

本発明によれば、爆発の危険性のある中間体を経ないで、目的とする一般式（2）の4-ニトロイミダゾール化合物を製造することができる。

【0069】

本発明の製造方法は、操作が簡便であり、煩雑な精製工程を必要としない。

【0070】

本発明の製造方法によれば、安価に、高収率、高純度にて、目的とする一般式（2）の4-ニトロイミダゾール化合物を製造し得る。

【0071】

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

【0072】

【実施例】

以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【0073】

参考例1

2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾールの合成

4-ニトロイミダゾール25g、炭酸水素ナトリウム40.87g及び水100mlの懸濁液中に10℃以下で臭素26.5mlを滴下し、25～30℃で1時間、50～60℃で4時間攪拌した。その後反応液に10℃以下で濃塩酸を加えてpH1として析出晶を濾取し、十分に水で洗浄した。結晶を50℃で1昼夜減圧乾燥して、淡黄色粉末状の2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール51.01g（85.2%）を得た。

【0074】

参考例2

2, 5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾールの合成

2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール20.08gのジメチルホルムアミド100ml溶液中に氷冷下、水素化ナトリウム3.56gを少量ずつ加えた

。10分後、これに10～15℃でクロロメチルメチルエーテル6.75mlを滴下し、室温にした。この混合物を5時間攪拌後、氷冷下、水素化ナトリウム0.30g及びクロロメチルメチルエーテル0.56mlを追加して、室温でさらに1時間攪拌した。その後氷冷して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、50℃で1昼夜減圧乾燥して、黄色粉末状の2,5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール19.68g(84.3%)を得た。

### 【0075】

#### 実施例1

#### 2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾールの合成

2,5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール17.15g、亜硫酸ナトリウム13.73g、ジメチルホルムアミド100ml及び水50mlの懸濁液を室温で8時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、無色粉末状の2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール11.17g(86.8%)を得た。

EI (m/z)  $M^+$ : 235, 237

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.93 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

### 【0076】

#### 実施例2

#### 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾールの合成

2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール11.17g、メタノール10ml及び5N-塩酸60mlの溶液を還流下2.5時間攪拌した。反応液を室温で1昼夜放置後、氷冷下1時間攪拌し、析出晶を濾過し、50℃で1昼夜減圧乾燥させて、白色粉末状の2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール6.0g(66.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.42 (s, 1H), 14.10 (

b s, 1 H)。

【0077】

### 実施例 3

#### 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾールの合成

水素化硼素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 638 mg の 1, 4-ジオキサン 1 ml 溶液中に 2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール 89.5 mg の 1, 4-ジオキサン 1 ml 溶液を室温で滴下し、その後 23 時間還流攪拌した。濃塩酸で過剰の試薬をクエンチし、水、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、薄層クロマトグラフィー（展開液；酢酸エチル）で精製して、白色粉末状の 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール 44.9 mg (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.42 (s, 1 H), 14.10 (b s, 1 H)。

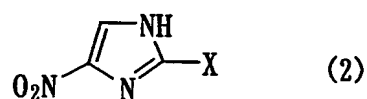
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、爆発等の危険の少ないより安全な方法で、高収率、高純度で一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を製造する方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明によれば、一般式(2)

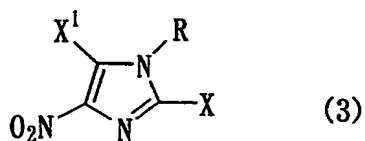
【化1】



[式中、ハロゲン原子を示す。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物は、一般式

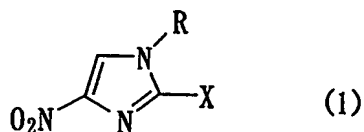
【化2】



[式中、Rは、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。Xは前記に同じ。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式

【化3】



[式中、R及びXは前記に同じ。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱R基化することにより製造される。

【選択図】 なし

特願2002-299896

出願人履歴情報

識別番号

[000206956]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1990年 8月27日

新規登録

東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
大塚製薬株式会社